

Die Pest

Martin PFEFFER

Abstract: Plague. Plague is an often severe infectious disease caused by the bacterium *Yersinia (Y.) pestis*. In the majority of cases the infection is transmitted by fleas which acquired the bacterium from rodent hosts. *Yersinia pestis* evolved from the closely related *Y. pseudotuberculosis* by acquiring certain plasmid-encoded virulence factors. Some of these factors allow survival of the bacterium in the flea. In particular they are responsible for a biofilm-related blockage of the proventricular valve, which connects the flea's oesophagus with its midgut. In consequence, the flea begins to starve and, while attempting to satisfy its hunger, transmits *Y. pestis* via regurgitation into each host from which it tries to feed. This fascinating pathomechanism led to devastating pandemics in remote and relatively recent history, one of which is known as the Black Death (medieval times), with an estimated loss of about 200-300 million people worldwide, unexcelled by any other infectious disease or by war in recorded history. Through better hygiene and antibiotic treatment the danger from plague had declined, but in mainly rural areas of Africa, Asia and the Americas, it is still responsible for about 2000 cases annually, 10-20 % of them with a fatal outcome.

Key words: Black death, flea-borne, virulence plasmids, poverty-associated.

Inhaltsübersicht

1. Einleitung und Historisches	625
2. Erreger	628
3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen	629
4. Klinik	631
4.1. Bubonenpest	631
4.2. Pestpneumonie	631
4.3. Pestsepsis	632
4.4. Andere Verlaufsformen	632
5. Diagnostik	632
5.1. Klassische bakteriologische Nachweisverfahren	632
5.2. Antigennachweis und PCR	633
6. Therapie	633
7. Prophylaxe	634
8. Zusammenfassung	634
9. Weiterführende Literatur	635

1. Einleitung und Historisches

Die Pest ist in vielerlei Hinsicht eine bemerkenswerte Erkrankung. Sie wird durch das Bakterium *Yersinia (Y.) pestis* hervorgerufen, welches sich erst im Laufe der letzten ca. 20.000 Jahre aus dem nahe verwandten Bakterium *Y. pseudotuberculosis* zu einem außerordentlich virulenten Erreger entwickelt hat (ACHTMAN et al. 1999, 2004). Im Zuge dieser Entwicklung hat *Y. pestis* Plasmi-

de akquiriert, die eine effiziente Übertragung durch Flöhe ermöglicht – eine weltweit vorhandene, aber von Pathogenen wenig genutzte ökologische Nische (GAGE & KOSOY 2005). In den letzten 2000 Jahren hat kaum eine andere Infektionskrankheit die Menschheit derart in Angst und Schrecken versetzt, wie die Pest. Im Verlauf von drei großen Pandemien kam es vor allem in Europa zu sozialen und ökonomischen Krisen, die ihren Vergleich mit irgendeiner anderen Infektionskrankheit oder

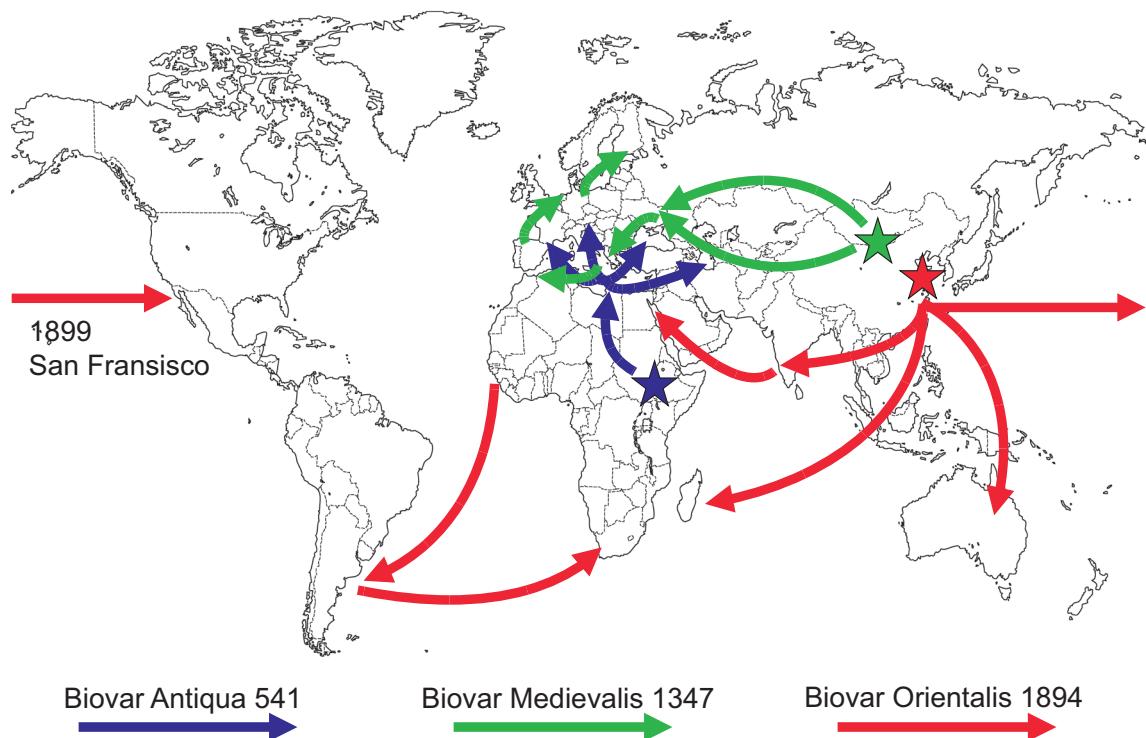


Abb. 1: Geographischer und zeitlicher Verlauf der drei großen Pestpandemien der Neuzeit. Die sogenannte Justinianische Pandemie wurde von *Y. pestis* Biovar Antiqua verursacht und hatte ihren Ursprung (blauer Stern) am nördlichen Ende des ostafrikanischen Grabenbruchs in der Gegend des heutigen Äthiopien und Sudan. Die als Schwarzer Tod bezeichnete Pestpandemie des Mittelalters kam aus den zentralasiatischen Steppen (grüner Stern) nach Europa und wurde von *Y. pestis* Biovar Medievalis verursacht. Der genauere Verlauf dieser Pandemie ist in Abbildung 2 dargestellt. Die dritte große und zurzeit noch nicht abgeschlossene Pandemie wurde/wird von *Y. pestis* Biovar Orientalis ausgelöst. Sie nahm ihren Anfang am Ende des vorletzten Jahrhunderts in HongKong, wo der Erreger auch zum ersten Mal von Alexandre YERSIN (1853-1943) und Shibasaburo KITASATO (1856-1931) fast gleichzeitig im Jahr 1894 isoliert und beschrieben wurde. Ende des vorletzten Jahrhunderts gelangte der Erreger schließlich nach Nordamerika.

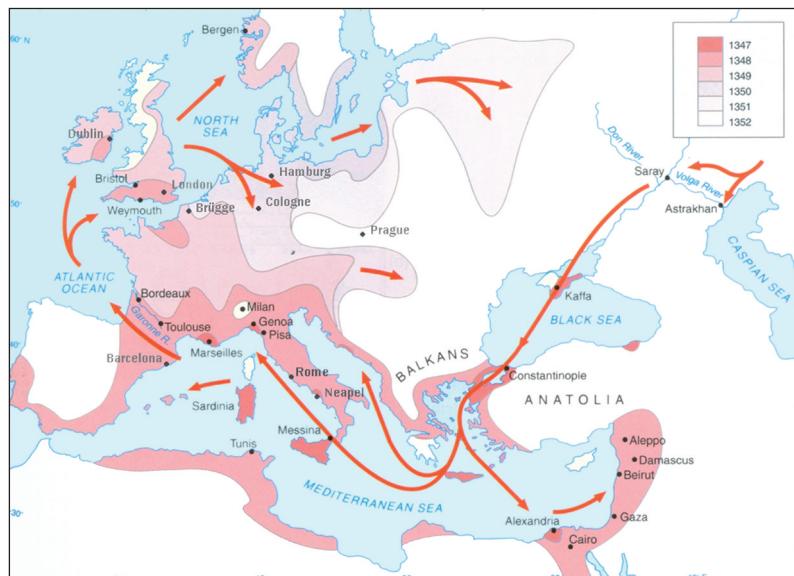


Abb. 2: Geographischer und zeitlicher Verlauf der Pestpandemie des Mittelalters in Europa. Hier wird die Verbreitung über die Schifffahrt und den Seehandel deutlich, da die großen europäischen Häfen als Ausgangspunkt für die nachfolgenden Seuchenzüge in das Landesinnere dienten (nach CLIFF, HAGGETT & SMALLMAN – RAYNOR's World Atlas of Epidemic Diseases von 2004).

einem kriegerischen Konflikt seit Beginn unserer Zeitrechnung suchen. Die erste sogenannte Justiniansche Pandemie hatte ihren Ursprung in der Region des heutigen Äthiopien, Sudan und Südagypten etwa um 540 nach Christus (Abb. 1). Zwei Jahre später wütete die Pest bereits in Konstantinopel, der Hauptstadt des Römischen Reiches und dem damaligen Zentrum der Macht. Von dort aus gelangte die Pest nach Nordeuropa, wo sie im Verlauf der folgenden 50 Jahre die auf 100 Millionen Menschen geschätzte Gesamtpopulation Europas um ein Fünftel auf ca. 80 Millionen reduzierte. Es dauerte ca. 150 Jahre, bis die Population wieder den Bestand von vor der Pandemie erreichte. Die zweite Pandemie nahm ihren Verlauf von den zentralasiatischen Steppen im 14. Jahrhundert. Die Ausbreitung dieser Pandemie, die als „Black Death“ (Schwarzer Tod) in die Geschichte einging, war vor allem über Schifffahrtswege in einem viel kürzeren Zeitraum möglich, als noch 800 Jahre zuvor (Abb. 2). So wurden die Häfen von Alexandria, Konstantinopel, Messina, Genua und Marseille zum Ausgangspunkt von sich landeinwärts



Abb. 3: „Dr. Schnabel aus Rom“ ist ein Kupferstich von Paulus FÜRST, 1656, der einen Arzt oder Bader zeigt, der sich um die Pestkranken kümmerte. Der Stock diente wahrscheinlich als Werkzeug, um aus der Distanz z. B. den Arm eines Erkrankten anzuheben. Vor direktem Kontakt schützten auch die Handschuhe. Die kurios aussehende Maske wurde wahrscheinlich verwendet, um darin wohlriechende Kräuter oder Dergleichen (Parfüm) zu verwahren und dem Behandelnden so ein Arbeiten bei Fäulnis- und Verwesungsgeruch zu ermöglichen. Auch die Kopfbedeckung und die Augengläser sind wahrscheinlich Ausdruck einer persönlichen Schutzbekleidung, wenn gleich das damalige Verständnis von Ansteckung dies noch nicht begründete. Im Mittelalter herrschte immer noch das Dogma der Humoralpathologie aus der Antike, nach dem sich Krankheiten aus einer Verschiebung der vier Körpersäfte (gelbe Galle, schwarze Galle, Blut und Schleim) entwickelten. Infektiöse Erreger und somit auch ein Infektionsschutz waren im Mittelalter noch nicht bekannt.

rasch ausbreitenden neuen Pestgebieten. Der Verlauf dieser Epidemie ist schon wesentlich besser dokumentiert und es sind viele Holzschnitte aus dem Mittelalter erhalten, die Szenen mit Pestkranken oder deren Behandlung darstellen (ZIETZ & DUNKELBERG 2004). So auch der „Dr. Schnabel aus Rom“ (Abb. 3), der einen Menschen zeigt, der sich durch das Tragen einer schnabelförmigen Gesichtsmaske vor der Ansteckung und wahrscheinlich dem Verwesungsgestank schützen möchte. Diese Pandemie forderte ca. 25 Millionen Menschenleben in der Alten Welt. Besonders betroffen war England, wo ca. jeder Dritte der Pest zum Opfer fiel.



Die Einschnitte im alltäglichen Leben waren so groß, dass sich alles nach dem Verlauf des Seuchenzuges richtete. Vielerorts war im Mittelalter der Glaube die letzte Instanz der Hoffnung, und so wurden in vielen Gemeinden Kirchen und Kapellen errichtet, um den Allmächtigen gnädig zu stimmen, oder sich für ein „Verschonen“ zu bedanken (Abb. 4). Die dritte Pandemie schließlich hatte ihren Ursprung 1894 in China, von wo sie über Hongkong ihren Siegeszug rund um den Globus antrat und so auch fünf Jahre später in San Francisco, Kalifornien, die Neue Welt erreichte. Ein grundsätzlich anderes Verständnis der Medizin mit der Kenntnis um die Infektionswege der Pest sowie eine völlig andere Hygiene-situation haben zumindest in den aufstrebenden Industrienationen dieser Zeit viel von dem Schrecken des schwarzen Todes genommen. Dennoch werden die Verluste nach unterschiedlichen Quellen mit bis zu 200 Millionen Menschen beziffert (SHERMAN 2006). Neben diesen drei großen Pandemien sind etwa 100 kleinere Pestepidemien in vielen Ländern der Alten Welt abgelaufen, so dass die Summe der Verluste an Menschenle-

Abb. 4: Das „Fieberkircherl“ von Ohlstadt in Oberbayern ist ein Beispiel dafür, wie die von der Pest geschundenen Gemeinden sich Hilfe oder Abbitte von Gott erhofften. Ein Viertel der Bewohner fiel damals der Pest zum Opfer, was die Ortschaft zu dem Gelübde veranlasste eine Kirche zu bauen, wenn denn der Schwarze Tod endlich vorbei wäre (Foto: Dr. H.-P. REMLER, Haupt- und Landgestüt Schwaiganger, Oberbayern).

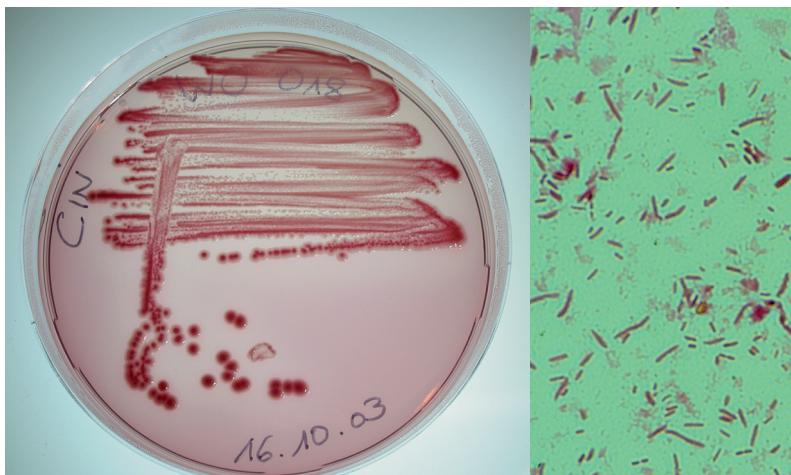


Abb. 5: *Yersinia pestis* Stamm EV76 in Reinkultur auf einer CIN-Agarplatte. Dabei handelt es sich um ein Yersinien-Selektivsupplement, bei dem u.a. Gallensalze eine störende Begleitflora hemmen sollen. Der Indikator Neutralrot lässt bei Säurebildung des verstoffwechselten Mannits die Kolonien rot erscheinen. Im rechten Teil der Abbildung sind die kurzen Stäbchenbakterien desselben Stammes nach Gramfärbung dargestellt.

ben, die die Pest seit der Pandemie des Justinian gefordert hat, wahrscheinlich weit über 300 Millionen liegt (DATTA 1994). Eine weitere sehr gute Beschreibung und chronologische Darstellung der Pestpandemien finden sich bei PERRY & FETHERSTON (1997) und ZIETZ & DUNKELBERG (2004).

2. Erreger

Yersinia pestis ist ein Gram-negatives, kurzes Stäbchenbakterium, das zum Genus *Yersinia* aus der Familie der Enterobacteriaceae gehört. Es wächst aerob und anspruchslos was den Nährboden betrifft, ist unbeweglich

und bildet keine Sporen (Abb. 5). Es ist sehr nahe verwandt mit *Y. enterocolitica* und *Y. pseudotuberculosis*, aus dem es sich, wie oben dargestellt, entwickelt hat (TITBALL et al. 2003). Die Pathogenität des Pesterregers für den Menschen, die natürlichen Nagetier-Reservoir und den Hauptvektor Floh beruht auf Virulenzfaktoren, die sowohl auf dem Bakterienchromosom als auch auf Plasmiden kodiert sind. Virulente *Y. pestis*-Stämme haben in der Regel drei Plasmide (PRENTICE & RAHALISON 2007; Abb. 6).

Das 70-75 kb große Virulenzplasmid (pCD1) kommt bei allen pathogenen Yersinien (*Y. pseudotuberculosis*, *Y. enterocolitica*, *Y. pestis*) vor und trägt u. a. die Information für „*Yersinia outer proteins (Yop)*“. Diese Proteine bilden einen Sekretionsapparat des Typs III und modulieren unspezifische Abwehrmechanismen des infizierten Organismus. Das 9,5-kb-Plasmid (pPla) kodiert für einen Plasminogenaktivator, der bei 37 °C Inkubations-temperatur Fibrinolyse- und bei 25 °C Koagulase-Eigenschaften hat. Diese Protease scheint für das Eindringen in die Haut und die Verbreitung von *Y. pestis* im Körper bei der Infektion durch Flohstiche wichtig zu sein. Eine subkutane Injektion mit 9,5-kb-Plasmid-defizienten *Y. pestis*-Stämmen löste bei Mäusen keine Infektion aus. Das 110-kb-Plasmid (pMT1) schließlich trägt die Gene für die Bildung des Fraktion-1-Kapsel-Antigens (F1-Antigen). Dieses Glykoprotein wird nur bei Temperaturen über 33 °C exprimiert und ist stark immunogen. Ebenso kodiert dieses Plasmid das „*Yersinia murine toxin (Ymt)*“. Diese Phospholipase mit einer Größe von 61 kDa scheint für das Überleben von *Y. pestis* im Floh und somit für die Vektor-übertragene Infektion wesentlich zu sein (HINNEBUSCH et al. 2002; Abb. 6).

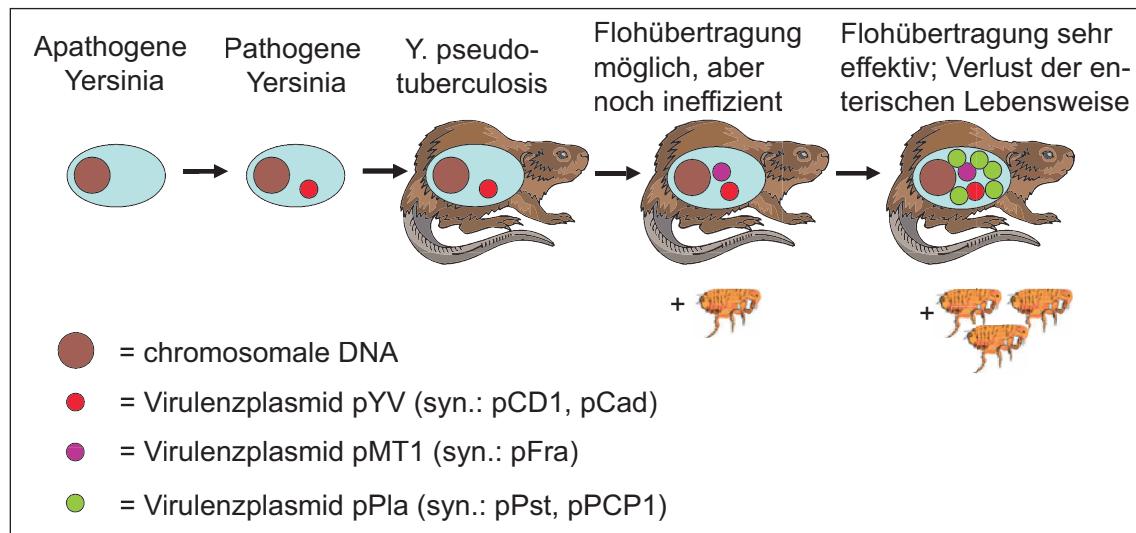


Abb. 6: Darstellung der Entwicklung eines apathogenen Enterobakteriums aus dem Genus *Yersinia* hin zum hochpathogenen Bakterium *Yersinia pestis*. Im Verlauf der letzten ca. 20 000 Jahre kam es zur Aufnahme verschiedener Virulenzplasmide, die sukzessiv eine Humanpathogenität, die Besiedelung des Darms von Warmblütern (chromosomaler *hms*-Lokus, hier nicht extra dargestellt), das Überleben in Flöhen und schließlich den Verzicht der enterischen Lebensweise zu Gunsten der exklusiv Floh-übertragenen Lebensform bewirkten.

Lange Zeit hat man Isolate von *Y. pestis* aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften in drei Biovar einge teilt (Antiqua = Glyzerol positiv, Arabinose positiv, Nitrat positiv; Medievalis = Glyzerol positiv, Arabinose positiv, Nitrat negativ; Orientalis = Glyzerol negativ, Arabinose positiv, Nitrat positiv), die jeweils für die drei großen Pandemien in den letzten anderthalb Tausend Jahren verantwortlich waren. 2004 kam mit dem Biovar Microtus noch ein vierter hinzu, welches eine Punkt mutation im *napA*-Gen sowie eine 122 Basenpaar große Deletion im *araC*-Lokus aufweist. Es zeichnet sich daher durch die Kombination Glyzerol positiv, Arabinose negativ, Nitrat negativ aus (ZHOU et al. 2004). Diese Klassifizierung ist jedoch eher von akademischem Interesse, da die Unterscheidung weder diagnostische noch therapeutische Bedeutung hat und die Trennschärfe nicht genügt, um die Biovar für epidemiologische Analysen zu verwenden. In den Herkunftsregionen von *Y. pestis* in Zentralasien finden sich alle bekannten Biovar, während die genetisch sehr einheitlichen „Klone“, die z. B. nach Madagaskar oder nach Nordamerika eingeschleppt wurden, alle dasselbe Biovar sind. Mittlerweile sind etliche Genome von *Y. pestis*-Isolaten komplett sequenziert. Die Größe der chromosomal DNA beträgt etwas über 4,5 Millionen Basenpaare.

Die Tenazität des Erregers ist unter natürlichen Bedingungen sehr hoch. In Flöhen kann *Y. pestis* bis zu sieben Monate und im Erdboden (Nagerhöhlen) wahrscheinlich bis zu einem Jahr überleben. In feuchtem Milieu (Wasser, feuchten Lebens- oder Futtermitteln) bleibt der Erreger über Wochen lebensfähig. In Leichen und Nagerkadavern kann *Y. pestis* bei niedrigen Temperaturen ebenfalls Monate überleben (DRANCOURT et al. 2006). Aus Herz, Lunge und Milz von Leichen kann man *Y. pestis* deshalb regelmäßig nachweisen. Sonnenlicht, Wärme, Wechsel von Feuchtigkeit und Austrocknung hingegen schädigen die Pesterreger: Sonnenlicht inaktiviert *Y. pestis* in 4 Stunden, bei 56 °C innerhalb von 15 Minuten. Die üblichen Desinfektionsmittel inaktivieren *Y. pestis* ebenfalls zuverlässig.

3. Übertragung, Epidemiologie und Vorkommen

Yersinia pestis wird in den allermeisten Fällen durch Flöhe von infizierten Tieren oder Kadavern auf Mensch oder Tier übertragen. Wie später bei den unterschiedlichen Krankheitsbildern erläutert, kann auch die orale Aufnahme des Erregers oder dessen Inhalation zur Infektion führen. Im natürlichen Übertragungsgeschehen ist dies jedoch von untergeordneter Bedeutung. Bei den derzeit bekannten natürlichen Pestherden in Asien, Afrika und Amerika handelt es sich um enzootische

Herde, bei denen *Y. pestis* zwischen Tieren eines wenig empfänglichen, meist enzootischen Nagetier-Reservoirs mit niedriger Morbidität und Letalität (z. B. Erdhörnchen, Murmeltiere) zirkuliert. Von diesen Tieren kann es wie in Abbildung 7 gezeigt direkt auf den Menschen übertragen werden. Diese Form ist v.a. in sehr ländlichen Gebieten von Bedeutung, wo die Jagd auf diese Reservoirtiere eine wichtige Proteinquelle darstellt (sogenanntes „bush meat“) oder eine landestypische Delikatesse ist wie „gefülltes Murmeltier“ in der Mongolei. Carnivoren können sich über den Verzehr pestinfizierter Nagetiere oder nach Flohstichen von auf sie übergetretenen Flöhen infizieren. Auf diese Weise kann sich der Mensch über freilaufende Katzen oder bei der Jagd auf Wildcarnivoren infizieren (SALKELD & STAPP 2006). Normalerweise wird die Infektion des Menschen aus diesen Naturherden jedoch nicht direkt, sondern über einen epizootischen Zyklus vermittelt. Diese Zyklen bestehen aus hoch empfänglichen, epizootischen Reservoirtieren, die mit hoher Morbidität und Letalität infiziert werden. Während die Tiere des natürlichen enzootischen Reservoirs kaum Kontakt zum Menschen haben, leben die hauptsächlichen epizootischen Wirte *Rattus rattus* und *R. norvegicus* in seiner unmittelbaren Umgebung (STENSETH et al. 2008). Durch Naturkatastrophen (z. B. Erdbeben) oder kriegerische Auseinandersetzungen kann sich die enzootische Nagetierpopulation vermehren oder neue Gebiete besiedeln und dann zur Ausbreitung der Erreger auf die epizootischen Reservoirtiere führen. Diese sterben schnell (sog. „rat falls“) und die hungrigen Flöhe weichen auf den Fehlwirt Mensch aus, bei dem es dann zeitverzögert zu Pestfällen kommt. Diese Beobachtungen waren allen drei großen Pestpandemien gemein. Der Hauptvektor für die Übertragung auf den Menschen ist daher auch der orientalische Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*; Abb. 8), selten gibt es auch Übertragungen durch Menschen-, Hunde-, Katzen- und Hühnerflöhe. Durch die starke Vermehrung von *Y. pestis* und die Wirkung der temperaturabhängigen Koagulase des Erregers kommt es zum Verschluss des Proventriculus des Rattenfloh (DARBY et al. 2002). Der Saugakt am Menschen führt daher nicht zur Sättigung, sondern verursacht ein Regurgitieren erregerhaltigen Sekrets in die Wunde. So werden weitere Saugversuche provoziert. Dies ist sowohl bei stichsaugenden als auch bei poolsaugenden Floharten gleichermaßen der Fall. Auch der Kot des Flöhs ist infektiös und durch Kratzen, aufgrund von Juckreiz nach dem Flohstich, kann *Y. pestis* in die Wunde eingerieben werden. Auch Pestfälle durch Hautkontakt mit an Pest erkrankten Kamelen wurden aus der Region Astrachan in Russland und aus Libyen bekannt (CHRISTIE et al. 1980). Der Genuss von roher, infizierter Kamelleber und Ziegenfleisch führte in einigen Fällen zu Infektionen. Infizierte Hauskatzen können durch

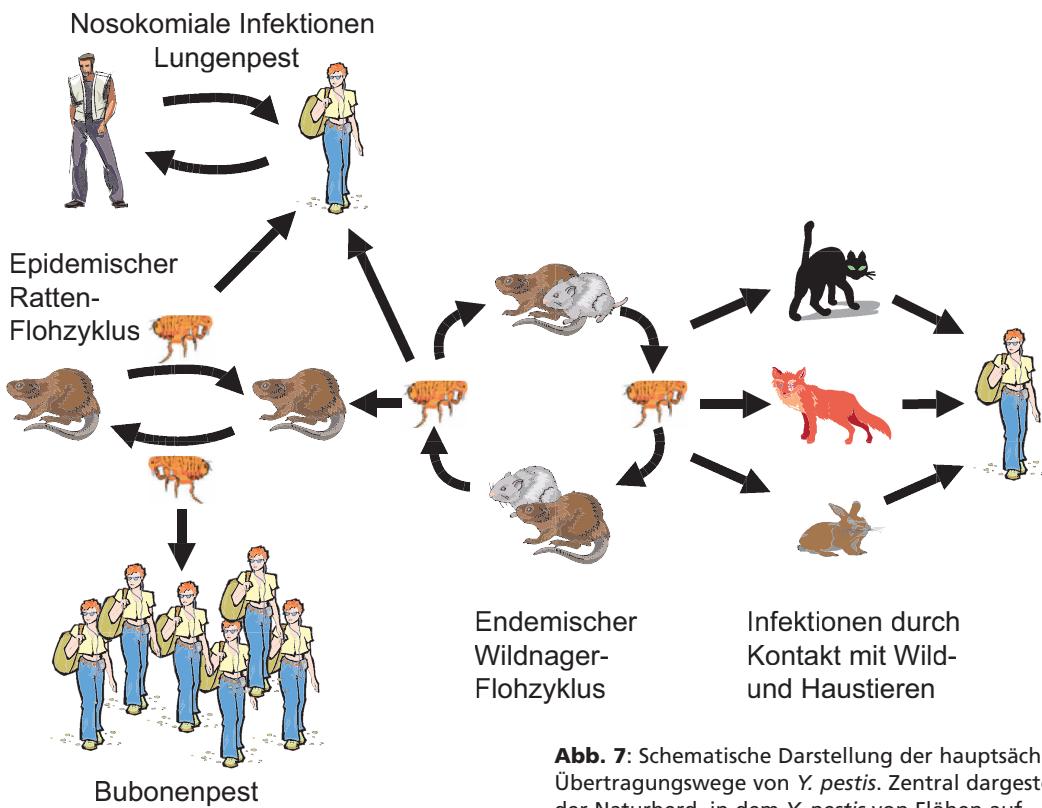


Abb. 8: Der orientalische Rattenfloh *Xenopsylla cheopis*. Im oberen lichtmikroskopischen Bild ist der Floh vor einer Blutmahlzeit zu sehen, im unteren Teil sieht man den blutgefüllten Magen des Tieres. An dem mit dem Pfeil gekennzeichneten Bereich befindet sich der Übergang vom Ösophagus in den Magen, der durch die Biofilm-formenden Eigenschaften von *Yersinia pestis* fast vollständig verschlossen wird. Beim nächsten Biss wird der erregerhaltige Mageninhalt regurgitiert, die Bakterien übertragen und somit der Wirt infiziert.

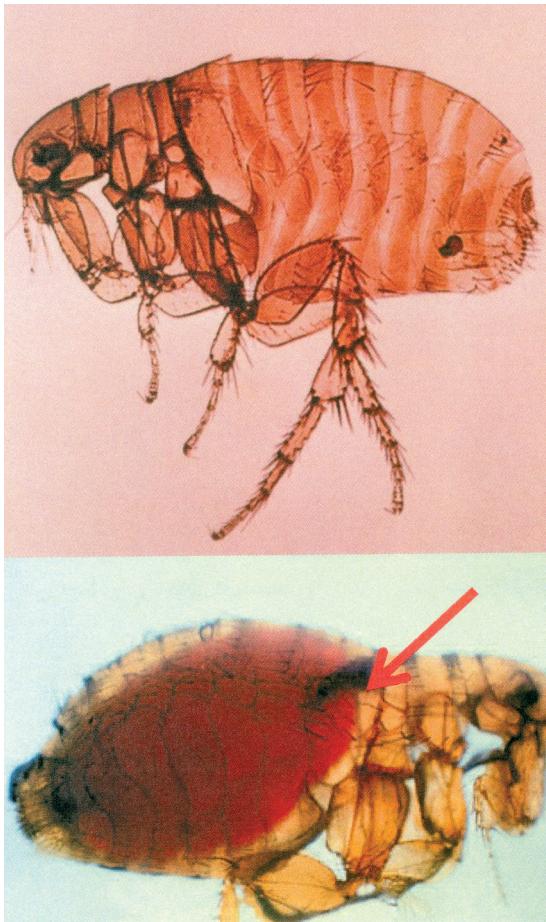


Abb. 7: Schematische Darstellung der hauptsächlichen Übertragungswege von *Y. pestis*. Zentral dargestellt ist der Naturherd, in dem *Y. pestis* von Flöhen auf Nagetiere (teilweise auch Lagomorphe) übertragen wird, bei denen es nur zu geringer Mortalität führt. Weltweit wurden über 200 Arten von Nagetieren und 14 verschiedene Hasenartige als auf natürliche Weise mit *Y. pestis* infiziert beschrieben (GAGE & KOSOY 2005). Von diesem Naturherd aus können sich Carnivoren beim Fressen von infizierten Nagetieren infizieren oder wenn deren Flöhe auf den größeren Säuger wechseln (SALKELD & STAPP 2006). Vögel und Reptilien besitzen eine natürliche Resistenz gegenüber einer Infektion mit *Y. pestis*. Die Infektion kann aber über streunende Hauskatzen oder bei der Jagd auf den Menschen übertragen werden. Diese Form der Übertragung ist für die meisten Pestfälle in Zentralasien oder in Nordamerika verantwortlich. Ein Übertrag der Infektion in eine Hausratten- (*Rattus rattus*) oder Wanderrattenpopulation (*Rattus norvegicus*) stellt meist den Ausgangspunkt für größere Ausbrüche an Pestkrankungen beim Menschen dar. Hier spielt der orientalische Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*) die Schlüsselrolle, da bei dieser Flochart der Magenverschluss fast immer vollständig ausgebildet wird und damit die Übertragung durch die hungernden Flöhe äußerst effektiv ist. Zudem leben beide Rattenarten in unmittelbarer Umgebung des Menschen, so dass ein Biss und damit eine Infektion durch einen infizierten Rattenfloh häufig vorkommen kann. Daher wird dieser Übertragungszyklus auch als epidemischer Zyklus beschrieben. Hierdurch kommt es gehäuft zu Fällen von Beulen- oder Bubonenpest. Die fast immer tödlich verlaufende Lungenpest kann sich aus einer Beulenpest entwickeln, oder aber durch Inhalation von *Y. pestis*-haltigem Staub primär etablieren. So kann es bei der Betreuung Pestkranker zu nosokomialen Infektionen und auch zu primären Lungenpestfällen kommen.

Kratzen oder Beißen bzw. Verbreiten infektiöser Aerosole ebenfalls die Pest auf Menschen übertragen, wie dies in den USA regelmäßig dokumentiert wird (GAGE et al. 2000). Von Mensch zu Mensch besteht ein Übertragungsrisiko durch Tröpfcheninfektion bei engem Kontakt mit Patienten mit Pestpneumonie (s.u.). Unbehandelte Rekonvaleszenten können über Wochen *Y. pestis* im Sputum aushusten und Sekundärfälle verursachen (SMITH 1996). Die infektiöse Dosis von *Y. pestis* ist gering (etwa 100 Bakterien).

Yersinia pestis ist gegenwärtig in Naturherden Afrikas (Tansania, Demokratische Republik Kongo, Madagaskar, Uganda), Asiens (Kasachstan, Mongolei, Vietnam, Myanmar, Indien, China) und Amerikas (Peru, Brasilien, Bolivien, westliche Bundesstaaten der USA) enzootisch und auch endemisch verbreitet (Abb. 9). In sämtlichen Verbreitungsgebieten unterscheidet sich der silvatische Wildnagerzyklus über Nagerflöhe (z. B. *Xenopsylla brasiliensis*, *X. astia*, *X. vexabilis*, *Pulex irritans*, *Nosopsyllus fasciatus*, *Malaraeus telchimum*, *Stivalius cognatus*, *Neopsylla setosa*, *Oropsylla montana*, *Citellophilus tesquorum*) vom synanthropen Rattenzyklus mit dem Rattenfloh (*Xenopsylla cheopis*) als Vektor, der für die humanen Infektionen die höchste Bedeutung hat. Sehr lange Zeit hat man angenommen, dass das über das Plasmid vermittelte Phänomen der proventrikulären Blockade nur den orientalischen Rattenfloh betrifft. Eine Reihe von Arbeiten hat jedoch gezeigt, dass zur effektiven Übertragung von *Y. pestis* auch eine bei vielen anderen Floharten beobachtete partielle Vormagenblockade ausreichend ist (WILDER et al. 2008; EISEN et al. 2006, 2008a, 2008b, 2009; GAGE & KOSOY 2005). Diese neueren Daten sind für das generelle Verständnis der Epidemiologie dieser Erkrankung, v.a. aber die didaktisch praktische Einteilung der obigen Zyklen wichtig, die sich sicherlich in einigen Regionen der Welt in dieser klassischen Teilung nicht mehr lange halten können. ANISIMOV et al. (2004) listet 80 der derzeit bekannten ca. 1500 Floharten als potentielle Pestüberträger, aber noch ist die Datenlage für viele Floharten unter natürlichen Bedingungen nicht ausreichend, um das in der Abbildung 7 gezeigt Bild völlig zu verlassen (LORANGE et al. 2005).

4. Klinik

Infektionen mit *Yersinia pestis* können verschiedene, schwere Krankheitsbilder hervorrufen, die sich auch nacheinander entwickeln können. Allen gemein ist eine hohe Letalität, wenn eine wirksame Antibiose nicht zeitnah initiiert wird.

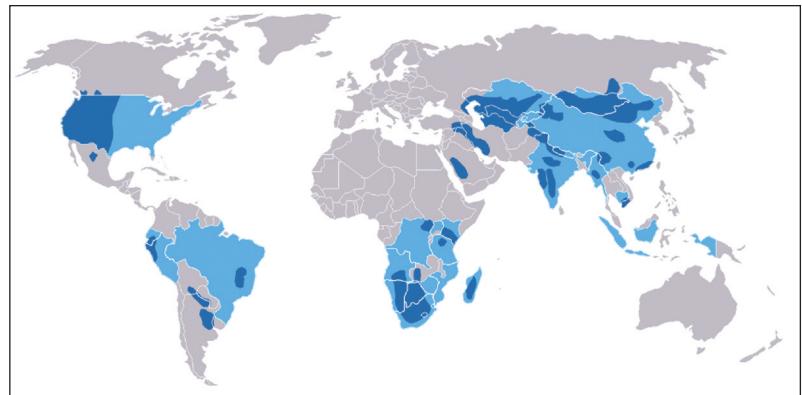


Abb. 9: Die geographische Lage der natürlichen Pestherde mit Stand des letzten Pesthandbuchs der Weltgesundheitsorganisation WHO von 1999. Dunkelblau sind die Naturherde dargestellt, in denen *Y. pestis* in den Nagetierpopulationen vorkommt. Demgegenüber sind in hellblau die Areale dargestellt, in denen es zu humanen Erkrankungen im Zeitraum von 1970 bis 1998 gekommen ist (modifiziert nach Sansculotte's plague disease incidence world map). Es wird deutlich, dass die Pest keineswegs eine vergangene Seuche des Mittelalters ist, sondern noch in großen Teilen der Welt heimisch ist. Mit ca. 2000 Fällen pro Jahr ist ihre Bedeutung global jedoch vergleichsweise gering.

4.1. Bubonenpest

Die häufigste Verlaufsform einer klinisch apparenten *Yersinia pestis* Infektion (über 90 % der Fälle) ist die durch Flöhe übertragene Bubonenpest. Die Inkubationszeit beträgt 2-7 Tage. Die Erreger gelangen nach dem Biss meist lymphogen zum nächstgelegene Lymphknoten, wo sich die Erreger vermehren. Da die Flohbisse i.d.R. an den Extremitäten erfolgen, sind dies v.a. die inguinalen und axillären, aber auch die zervikalen Lymphknoten. Entsprechend sind die Lymphadenitis und Lymphadenopathie meist einseitig ausgeprägt. Neben der massiven und schmerzhaften Vergrößerung der regionären Lymphknoten kommt es zu Petechien, Ekchymosen und Hämorrhagien. Derart veränderte Lymphknoten werden als »Bubo« (lat. Beule) bezeichnet, daher auch der Begriff Bubonen- oder Beulenpest. Begleitet werden diese lokalen Veränderungen von Kopfschmerzen und hohem Fieber. In vielen Fällen wird gleichzeitig auch eine Symptomatik des Gastrointestinaltraktes (Erbrechen, Übelkeit, Durchfall) beobachtet. Die bis zu tau-beneigroßen Bubonen neigen zur Ulzeration, was ein Drainieren nach außen ermöglicht. Dies ist für den weiteren Krankheitsverlauf meist förderlich, da eine weitere Streuung im Körper seltener stattfindet, die beispielsweise zu einer sekundären Pestpneumonie führen kann.

4.2. Pestpneumonie

Die primäre Pestpneumonie tritt innerhalb von 1-3 Tagen nach der Inhalation von Bakterien akut und fulminant ein. Klinisch finden sich Abgeschlagenheit, hohes Fieber, Schüttelfrost, Kopf- und Muskelschmerzen sowie Husten, daneben Sinusitis und Tonsilitis. Das

Sputum ist bei der Lungenpest meist blutig und es werden große Mengen *Y. pestis* ausgeschieden. Im Thorax-Röntgenbild sind die fleckigen oder homogenen Verschattungen einer Bronchopneumonie sichtbar. Im weiteren Verlauf kommt es rasch zu Dyspnoe und Zyanose, wobei der Tod aufgrund akuten respiratorischen Herz-Kreislaufversagens und einer hämorrhagischen Diathese in 2-4 Tagen bei mehr als 80 % der Fälle eintritt. Bei septischer Streuung in die Lunge von einem Bubo im Rahmen der Septikämie kommt es bei 5-15 % der klinischen Fälle zur sogenannten sekundären Pestpneumonie oder Lungenpest, die ebenfalls meist perakut verläuft. Bei primärer und sekundärer Lungenpest setzt die Antibiotikatherapie meist zu spät ein. Wird eine Antibiotikatherapie mehr als 24 Stunden nach Erkrankungsbeginn begonnen, lässt sich der Verlauf der Erkrankung dadurch kaum mehr beeinflussen. Dies erklärt die Letalität von 80-100 % (RUSSELL et al. 1997).

4.3. Pestsepsis

Sowohl als Komplikation der Bubonenpest als auch der Pestpneumonie kommt es häufig zur Pestsepsis. Sie ist durch eine extrem hohe Bakteriämie gekennzeichnet. Aufgrund der hohen Bakteriendichte und der von *Yersinia pestis* gebildeten Virulenzfaktoren ist die Sepsis begleitende Gerinnungsstörung besonders ausgeprägt. Innerhalb von 24 Stunden führt eine disseminierte intravasale Gerinnung (DIC) zu Schock, Multiorganversagen und innerhalb kurzer Zeit zum Tod. Die Pestseptikämie ist die am schwersten verlaufende Form der Pest, bei der trotz rasch einsetzender Antibiotikatherapie mehr als die Hälfte der Patienten nicht überleben (MARGOLIS et al. 2008). Als Komplikation der DIC können die zahlreichen und teilweise großen Fibrin-thromben zu einer Verlegung der peripheren Gefäße führen. Die hieraus resultierenden Nekrosen der Akren waren namensgebend für den „schwarzen Tod“ (Abb. 10).

4.4. Andere Verlaufsformen

Seltene Formen sind pharyngeale Infektionen nach Inhalation oder Ingestion und primär gastrointestinale Infektionen (LESLIE et al. 2010). Eine selten beobachtete Form der Pest ist die Pestmeningitis. Im Verlauf einer systemischen Pest (Pestseptikämie, s.o.) kommt es zum Eindringen des Erregers in das Zentralnervensystem. Meningitis mit Fieber, Nackensteife, Bewusstseinseintrübung und Krampfanfällen ist die Folge. Eine primär kutane Form mit ulzerierenden Pusteln sowie auch leichtere, selbstlimitierende Verläufe und asymptomatische Fälle wurden ebenfalls beschrieben.

Im Rahmen der HIV-Forschung der letzten Jahre fand man heraus, dass ein bestimmter Chemokin-Rezeptor (CCR5, syn. CD195) auf humanen T-Zellen, den wichtigsten Ko-Rezeptor bei der Infektion von CD4-positiven T-Zellen darstellt. Ein bestimmter Polymorphismus dieses Locus, die sogenannte-CCR5-Δ32-Deletion, vermittelt eine gewisse Resistenz gegenüber einer Infektion mit dem HIV-Virus. Die Tatsache, dass die Mutation CCR5-Δ32 zwar nicht auf Europa beschränkt ist, aber bei Kaukasiern im internationalen Vergleich wesentlich häufiger vorkommt, legt die Vermutung nahe, dass die Seuchen des Mittelalters eine wichtige Rolle bei der Selektion und damit der Vermehrung der Mutation gespielt haben könnten. Hochrechnungen zu der Vorkommenshäufigkeit von CCR5-Δ32 unterstützen diese These, da zur Zeit des Schwarzen Todes das Verhältnis dieser Mutation ca. 1:20.000 betrug. Heute trägt jeder Zehnte in Europa CCR5-Δ32 in sich. Somit würde man eine reduzierte Letalität bei CCR5-Δ32-Trägern erwarten. Versuche mit CCR5-Δ32-defizienten Mäusen konnten dies jedoch nicht bestätigen, lediglich die Aufnahme der Bakterien in die Makrophagen war zeitlich verzögert (MECSAS et al. 2004; ELVIN et al. 2004).

5. Diagnostik

Die Diagnose einer Pestinfektion erfolgt neben der (Reise-) Anamnese (auch möglichen Kontakt mit infizierten Tieren) in erster Linie durch den Nachweis des Erregers. Bei der weitaus häufigsten Form der Pest, der Beulenpest, wird Lymphknotenaspiziat zum direkten Nachweis verwendet. Die Serologie spielt in der Pestdiagnostik kaum eine Rolle. Neben der spezifischen Testung auf *Y. pestis* sind im Labor eine Leukozytose (12.000-22.000 Leukozyten/ μ l) und die Parameter einer Verbrauchskoagulopathie auffällig, die Leberwerte sind meist erhöht (BUTLER et al. 1974; RUSSELL et al. 1997).

5.1. Klassische bakteriologische Nachweisverfahren

In Direktpräparaten (Lymphknotenaspiziat, positive Kultur etc.) nach Gramfärbung erscheint *Y. pestis* als kurzes, Gram-negatives Stäbchen (Abb. 5). Bei den Färbungen nach Giemsa, Wayson oder mit Methylenblau kann man eine typische (aber nicht pathognomische) bipolare Färbung erkennen. Der mikroskopische und/oder kulturelle Nachweis in Eiter gelingt bei etwa 75 % der Erkrankten. Blutkulturen zeigen eine geringere Sensitivität (60 %). Im Falle von Pestseptikämie kann die Diagnose in nahezu 100 % durch die Blutkultur gestellt werden (MARGOLIS et al. 2008). Die Diagnose der Lungenpest kann durch den mikroskopischen Nachweis Gram-negativer Stäbchen mit typischer Morphologie im Sputum geäußert und durch Kultur bestätigt werden. Liquor von Patienten mit Pestmeningitis bietet das typische Bild einer bakteriellen Meningitis

mit deutlicher Erhöhung der Granulozyten. Der Erreger kann häufig, aber nicht immer mikroskopisch im Liquor nachgewiesen werden. Die Kultur ist in den allermeisten Fällen positiv. Die Erreger können in hitzefixierten Abstrichen auch mit monoklonalen Antikörpern gegen das F1-Antigen mittels direkter oder indirekter Immunfluoreszenztechnik diagnostiziert werden (TOMASO et al. 2007).

Zur Sicherung der Diagnose und zur Erstellung eines Antibiotogrammes ist die kulturelle Anzucht unabdingbar. Diese sollte auf Blut-, MacConkey- und *Yersinia*-CIN-Agar sowohl bei 28 °C als auch bei 37 °C erfolgen: Das Wachstumsoptimum von *Y. pestis* liegt bei 28 °C, jedoch nur bei Temperaturen von 35-39 °C (Körpertemperatur) wird das spezifische F1-Antigen gebildet, auf dessen Nachweis derzeit die meisten immunologischen Verfahren beruhen. Auf Blutagar sieht man nach 24 h Bebrütung kleine, durchscheinende Kolonien, die später grauweiß bis leicht gelblich werden und keinen Hämolysehof bilden. Auf MacConkey-Agar wächst *Y. pestis* mit winzigen, Laktose-negativen Kolonien, die nach 2-3 Tagen wieder verschwinden. Die Zusätze im *Yersinia*-CIN-Agar können die Begleitflora bei kontaminierten Proben unterdrücken, beeinträchtigen aber z. T. auch das Wachstum von *Y. pestis* (Abb. 5). *Yersinia pestis* ist Katalase-positiv und Oxidase-negativ, eine Identifizierung auf Basis der biochemischen Eigenschaften ist mit kommerziellen Systemen (z. B. API® 20E, bioMérieux) nicht eindeutig möglich. Die Antibiotika-Resistenztestung mittels Agardiffusionstest wird auf Müller-Hinton-Agar mit Streptomycin, Tetrazyklin, Doxycyclin, Ciprofloxacin, Gentamicin, Chloramphenicol und Trimethoprim-Sulfamethoxazol bei 37 °C für 24 Stunden durchgeführt. Quantitative und damit direkt therapeutisch nutzbare, mittlere Hemmkonzentrationen können mittels Etests® (AB BIODISK, Schweden) oder Mikrodilutionsmethode bestimmt werden (WONG et al. 2000; BUTLER 2009).

5.2 Antigennachweis und PCR

Das wichtigste derzeit für die Diagnostik relevante Antigen ist das F1-Kapselantigen. Zahlreiche immuno- logische Verfahren, vom Streifentest über ELISA bis zur Zytotfluorometrie wurden für den Nachweis dieses Antigens entwickelt. Schnelltests haben sich auch unter Feldbedingungen als zuverlässig erwiesen und die Diagnose in ca. einem Drittel der klinischen Verdachtsfälle bestätigt (RAHALISON et al. 2000). Der F1-Antigen-Nachweis kann schon früh im Krankheitsverlauf gelingen (NEUBAUER et al. 2000b; TOMASO et al. 2007).

Zahlreiche konventionelle und Echtzeit-PCRs wurden für den spezifischen Nachweis von *Y. pestis* publiziert. Die *Y. pestis*-spezifischen Zielgene liegen wie oben



Abb. 10: Nekrose der Akren durch Gefäßverschluss der Endstrombahnen im Verlauf einer Pestsepsis. Eine disseminierte intravasale Gerinnung führt über kleine Fibrin thromben zur Mangelversorgung der Akren und zu deren Nekrose (Foto: Dr. J. POLAND, CDC).

ausgeführt auf Plasmiden, aber auch ein chromosomales Zielgen sollte mitgeführt werden (NEUBAUER et al. 2000a; IQBAL et al. 2000; TOMASO et al. 2003, 2008). Für molekular-epidemiologische Untersuchungen oder gegebenenfalls auch zu forensischen Zwecken kann eine Genotypisierung, basierend auf der Analyse von SNPs, Unterschieden in der Zahl von tandem repeats verschiedener Genloci, Sequenzierung oder DNA-Arrays durchgeführt werden. Diese Untersuchungen können nicht nur zur Phylogenie von *Y. pestis* genutzt werden, sondern sind auch von praktischer Relevanz im Verlauf von Ausbruchsuntersuchungen (POURCELL et al. 2004).

6. Therapie

Für die Therapie werden folgende Antibiotika empfohlen: Gentamicin oder Streptomycin, Doxycyclin, Ciprofloxacin, Chloramphenicol (bei Pestmeningitis), Trimethoprim-Sulfamethoxazol, sowie Cephalosporine der 3. Generation. Trotz Therapie liegt die Letalität der Pest bei natürlichen Ausbrüchen heutzutage insgesamt bei etwa 10 % (BUTLER 2009). Die un behandelten Fälle der Bubonenpest weisen eine Letalität von 50-60 % auf, bei der Lungenpest und der Pestsepsis beträgt die Letalität nahezu 100 %. Die Therapie der letzten beiden Krankheitsbilder muss innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome initiiert sein, um eine

nennenswerte Überlebenschance der Patienten zu erreichen. Mit jährlich 1.000-3.000 der WHO gemeldeten Fällen (<http://www.who.int>) ist die Pest heutzutage eine seltene Erkrankung (DENNIS et al. 1999). Durch die hohe Pathogenität des Erregers und weil der Großteil der Fälle in medizinisch unversorgten Ländern Afrikas und Asiens vorkommt, ist die Pest nach wie vor bedeutsam (PRENTICE & RAHALISON 2007).

Peststämme mit Plasmid-kodierten Resistzenzen gegen Fluoroquinolone, Tetrazyklin und Streptomycin wurden in Vietnam und auf Madagaskar aus Patienten isoliert (GALIMOND et al. 1997; GUIYOULE et al. 2001; WILLIAMS et al. 1978). Gegen Imipenem waren in einer Studie mit 92 Isolaten ca. 20 % der Stämme resistant *in vitro* (WONG et al. 2000). Bislang existiert ein einziger Bericht über einen multiresistenten Stamm aus Madagaskar. In der Praxis ist jedoch eine untypische Resistenz gegenüber einem Antibiotikum weniger relevant, als die unverzügliche Applikation üblicherweise wirksamer Antibiotika (-kombinationen) (GALIMOND et al. 2006). In Nordamerika wurden interessanterweise bislang noch keinerlei Resistzenzen bei *Y. pestis* beschrieben, unabhängig davon ob die Erreger vom Menschen, kleinen Nagetieren oder Flöhen isoliert worden waren (WAGNER et al. 2010). Neben der Antibiose müssen die Patienten intensiv supportiv behandelt werden, um sämtliche Vitalfunktionen aufrecht zu erhalten.

7. Prophylaxe

Wie aus der Verbreitungskarte (Abb. 9) ersichtlich ist, bestehen natürlich vorkommende Pestherde nur noch in kleineren Regionen in bestimmten Teilen Nord-, Mittel- und Südamerikas, in Zentralasien östlich bis nach Vietnam und in Afrika südlich des Äquators. In diesen Gebieten ist die Expositionsprophylaxe die beste Vorbeugemaßnahme und senkt ein Infektionsrisiko erheblich. *Yersinia pestis* wird von den CDC in die Kategorie der potentiell gefährlichsten, biologischen Agenzen eingestuft. Sollte sich ein Kontakt z. B. aus beruflichen Gründen nicht vermeiden lassen, so ist eine persönliche Schutzausrüstung unbedingt erforderlich. Bei gezielten Arbeiten mit dem Erreger oder mit kontaminiertem Material sind entsprechend die Vorschriften für mikrobiologisches Arbeiten der Sicherheitsstufe 3 zu beachten. Die Pest ist eine Quarantäne-pflichtige Seuche mit Meldepflicht an die WHO. Die WHO kann auch um Unterstützung gebeten werden, um eine mögliche Einschleppung oder Ausbrüche möglichst frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls Gegenmaßnahmen (Quarantäne) einzuleiten.

An einer gezielten Prophylaxe im Sinne einer Vakzinierung wird nach den Ereignissen des 11. September

wieder vermehrt geforscht. Viele Regierungen dieser Welt sehen erneut die Gefahr, das *Y. pestis* als biologischer Kampfstoff eingesetzt werden könnte, wie es von den Japanern im zweiten Weltkrieg bereits erprobt wurde, als 1941 *Y. pestis*-infizierte Menschenflöhe (*Pulex irritans*) in der Mandschurei freigesetzt wurden (WORSHAM et al. 2007). Es gibt attenuierte Stämme, wie beispielsweise den in Abb. 5 gezeigten Stamm EV76, die hierfür verwendet werden könnten, oder formalin-inaktivierte Formulaturen, die gesamtes Bakterienlysat beinhalten. Die hochimmunogene Fraktion 1 des Kapselantigens zeigte im Mäusemodell protektive Wirkung nach Applikation auf verschiedenen Routen und entsprechender Belastungsinfektion. Dieses Antigen würde sich für eine Subunit Vakzine oder einen rekombinant hergestellten Impfstoff eignen (WILLIAMSON et al. 1997, 2000; BOSSI et al. 2004).

8. Zusammenfassung

Die Pest ist eine der bedeutsamsten Erkrankungen der menschlichen Geschichte. In drei großen Pandemien und etlichen Epidemien hat die Pest geschätzte 300 Millionen Menschenleben seit Beginn unserer Zeitrechnung gefordert und damit die Entwicklung der Gesellschaft v.a. in Europa beeinflusst wie kaum ein anderes Geschehen. Die Pest wird durch das Bakterium *Yersinia pestis* verursacht, das erst vor wenigen Jahrtausenden aus einem avirulenten Klon des nahe verwandten *Y. pseudotuberculosis* hervorgegangen ist. In dieser vergleichsweise kurzen Zeit hat *Y. pestis* wichtige Merkmale akquiriert, die es so bedeutsam gemacht haben. Neben bestimmten Pathogenitätsfaktoren war sicher die Erschließung der Flöhe als Überträger entscheidend für den Erfolg bei der globalen Ausbreitung. Dabei ist der Mechanismus für einen Gliederflüßler-übertragenen Erreger einzigartig: Die Bakterien bewirken einen Verschluss des Verdauungstraktes der Flöhe zwischen Ösophagus und Magen. In der Konsequenz werden bei jedem neuen Bissversuch Bakterien in die Wunde des neuen Wirtes verbracht und dieser so infiziert. Der Floh selber kann seinen Hunger nicht stillen und in seinen Bemühungen nicht zu verhungern infiziert er ständig weitere Wirtstiere, ohne dass er seinem eigenen Schicksal, dem Hungertod, entkommen kann. Auch wenn die Pest ihren Schrecken als „Schwarzen Tod“ durch die global bessere hygienische Situation und natürlich auch die Möglichkeiten einer Antibiotikatherapie eingebüßt hat, so ist sie in vielen Gebieten Asiens, Afrikas und Amerikas immer noch eine gefürchtete Erkrankung, die in über 10 % der Fälle tödlich verläuft.

9. Weiterführende Literatur

ACHTMAN M., ZURTH K., MORELLI G., TORREA G., GUIYOULE A. & E. CARNIEL (1999): *Yersinia pestis*, the cause of plague, is a recently emerged clone of *Yersinia pseudotuberculosis*. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA **96**: 14043-14048.

ACHTMAN M., MORELLI G., ZHU P., WIRTH T., DIEHL I., KUSECEK B., VOGLER A.J., WAGNER D.M., ALLENDER C.J., EASTERDAY W.R., CHENAL-FRANCISQUE V., WORSHAM P., THOMSON N.R., PARKHILL J., LINDLER L.E., CARNIEL E. & P. KEIM (2004): Microevolution and history of the plague bacillus, *Yersinia pestis*. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA **101** (51): 17837-17842.

ANISIMOV A.P., LINDLER L.E. & G.B. PIER (2004): Intraspecific diversity of *Yersina pestis*. — Clin. Microbiol. Rev. **17**: 434-464.

BOSI P., VAN LOOCK F., TEGNELL A., GOUVRAS G. & Task Force on Biological and Chemical Agent Threats, Public Health Directorate, European Commission, Luxembourg (2004): Bichat guidelines for the clinical management of anthrax and bioterrorism-related anthrax. — EuroSurveill. **9** (12): E3-4.

BUTLER T., BELL W.R., NGUYEN-NGOC-LINH, NGUYEN-DINH-TIEP & K. ARNOLD (1974): *Yersinia pestis* infection in Vietnam. I. Clinical and hematologic aspects. — J. Infect. Dis. **129** (Suppl): S78-84.

BUTLER T. (2009): Plague into the 21st century. — Clin. Infect. Dis. **49** (1 September): 736-742.

CHRISTIE A.B., CHEN T.H. & S.S. ELBERG (1980): Plague in camels and goats: their role in human epidemics. — J. Infect. Dis. **141** (6): 724-726.

DARBY C., HSU J.W., GHORI N & S. FALKOW (2002): Plague bacteria biofilm blocks food intake. — Nature **417**: 243-244.

DATTA K.K. (1994): Plague. Epidemiology, prevention and control. — National Institute of Communicable Diseases, Shakun Enterprises, Dehli, India: 1-58.

DENNIS D.T., GAGE K.L., GRATZ N., POLAND J.D. & E. TIKHOMIROV (1999): Plague manual: epidemiology, distribution, surveillance and control. — World Health Organization, Geneva, Switzerland: 1-171 (<http://www.who.int/cds/csr/edc/99.2>).

DRANCOURT M., HOUHAMI L. & D. RAOULT (2006): *Yersinia pestis* as a telluric, human ectoparasite-borne organism. — Lancet Infect Dis. **6** (4): 234-241.

EISEN R.J., BEARDEN S.W., WILDER A.P., MONTENIERI J.A., ANTOLIN M.F. & K.L. GAGE (2006): Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by unblocked fleas as a mechanism explaining rapidly spreading plague epizootics. — Proc. Natl. Acad. Sci. USA **103** (42): 15380-15385.

EISEN R.J., BORCHERT J.N., HOLMES J.L., AMATRE G., VAN WYK K., ENSCORE R.E., BABI N., ATIKA L.A., WILDER A.P., VETTER S.M., BEARDEN S.W., MONTENIERI J.A. & K.L. GAGE (2008a): Early-phase transmission of *Yersinia pestis* by cat fleas (*Ctenocephalides felis*) and their potential role as vectors in a plague-endemic region in Uganda. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **78** (6): 949-956.

EISEN R.J., HOLMES J.L., SCHOTTHOEFER A.M., VETTER S.M., MONTENIERI J.A. & K.L. GAGE (2008b): Demonstration of early-phase transmission of *Yersinia pestis* by the mouse flea, *Aetheca wagneri* (Siphonaptera: Ceratophylidae), and implication for the role of deer mice as enzootic reservoirs. — J. Med. Entomol. **45** (6): 1160-1164.

EISEN R.J., EISEN L. & K.L. GAGE (2009): Studies of vector competency and efficiency of North American fleas for *Yersinia pestis*: State of the field and future research needs. — J. Med. Entomol. **46** (4): 737-744.

ELVIN S.J., WILLIAMSON E.D., SCOTT J.C., SMITH J.N., PÉREZ DE LEMA G., CHILLA S., CLAPHAM P., PFEFFER K., SCHLÖNDORFF D. & B. LUCKOW (2004): Evolutionary genetics: ambiguous role of CCR5 in *Y. pestis* infection. — Nature **430** (6998): 417.

GAGE K.L., DENNIS D.T., ORLOSKI K.A., ETTESTAD P., BROWN T.L., REYNOLDS P.J., PAPE W.J., FRITZ C.L., CARTER L.G. & J.D. STEIN (2000): Cases of cat-associated human plague in the Western US, 1977-1998. — Clin. Infect. Dis. **30** (6): 893-900.

GAGE K.L. & M.Y. KOSOY (2005): Naural history of plague: Perspectives from more than a century of research. — Annu. Rev. Entomol. **50**: 505-528.

GALIMAND M., GUIYOULE A., GERBAUD G., RASOAMANANA B., CHANTEAU S., CARNIEL E. & P. COURVALIN (1997): Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. — N. Engl. J. Med. **337** (10): 677-680.

GALIMAND M., CARNIEL E. & P. COURVALIN (2006): Resistance of *Yersinia pestis* to antimicrobial agents. — Antimicrob. Agents Chemother. **50** (10): 3233-3236.

GUIYOULE A., GERBAUD G., BUCHRIESER C., GALIMAND M., RAHALISON L., CHANTEAU S., COURVALIN P. & E. CARNIEL (2001): Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. — Emerg. Infect. Dis. **7** (1): 43-48.

HINNEBUSCH B.J., RUDOLPH A.E., CHEREPANOV P., DIXON J.E., SCHWAN T.G. & Å. FORSBERG (2002): Role of *Yersinia murine* toxin in Survival of *Yersinia pestis* in the midgut of the flea vector. — Science **296** (26 April): 733-735.

IQBAL S.S., CHAMBERS J.P., GOODE M.T., VALDES J.J. & R.R. BRUBAKER (2000): Detection of *Yersinia pestis* by pesticin fluorogenic probe-coupled PCR. — Mol. Cell. Probes. **14** (2): 109-114.

LESLIE T., WHITEHOUSE C.A., YINGST S., BALDWIN C., KAKAR F., MOFLEH J., HAMI A.S., MUSTAFA L., OMAR F., AYAZI E., ROSSI C., NOORMAL B., ZIAR N. & R. KAKAR (2010): Outbreak of gastroenteritis caused by *Yersinia pestis* in Afghanistan. — Epidemiol. Infect. Epub: Jul **22**: 1-8.

LORANGE E.A., RACE B.L., SEBBANE F. & B.J. HINNEBUSCH (2005): Poor vector competence of fleas and the evolution of hypervirulence in *Yersinia pestis*. — J. Infect. Dis. **191** (1 June): 1907-1912.

MARGOLIS D.A., BURNS J., REED S.L., GINSBERG M.M., O'GRADY T.C. & J.M. VINETZ (2008): Case report: Septicemic plague in a community hospital in California. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **78** (6): 868-871.

MECSAS J., FRANKLIN G., KUZIEL W.A., BRUBAKER R.R., FALKOW S. & D.E. MOSIER (2004): Evolutionary genetics: CCR5 mutation and plague protection. — Nature **427** (6975): 606.

NEUBAUER H., MEYER H., PRIOR J., ALEKSIĆ S., HENSEL A. & W.D. SPLETTSTÖSSER (2000a): A combination of different polymerase chain reaction (PCR) assays for the presumptive identification of *Yersinia pestis*. — J. Vet. Med. B. Infect. Dis. Vet. Public Health **47** (8): 573-580.

NEUBAUER H., RAHALISON L., BROOKS T.J., ALEKSIĆ S., CHANTEAU S. & W.D. SPLETTSTÖSSER (2000b): Serodiagnosis of human plague by an anti F1 capsular antigen-specific IgG/IgM ELISA and immunoblot. — Epidemiol. Infect. **125**: 593-595.

PERRY R.D. & J.D. FETHERSTON (1997): *Yersinia pestis*-etiologic agent of plague. — Clin. Microbiol. Rev. **10**(1): 35-66.

POURCEL C., ANDRÉ-MAZEAUD F., NEUBAUER H., RAMISSE F. & G. VERGNAUD (2004): Tandem repeats analysis for the high resolution phylogenetic analysis of *Yersinia pestis*. — BMC Microbiol. **4**: 22.

PRENTICE M.B. & L. RAHALISON (2007): Plague. — *Lancet* **369** (April 7): 1196-1207.

RAHALISON L., VOLOLONIRINA E., RATSITORHINA M. & S. CHANTEAU (2000): Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions. — *J. Clin. Microbiol.* **38** (1): 260-262.

RUSSELL P., NELSON M., WHITTINGTON D., GREEN M., ELEY S.M. & R.W. TITBALL (1997): Laboratory diagnosis of plague. — *Br. J. Biomed. Sci.* **54** (4): 231-236.

SALKELD D.J. & P. STAPP (2006): Seroprevalence rates and transmission of plague (*Yersinia pestis*) in mammalian carnivores. — *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **6** (3): 231-239.

SHERMANN I.W. (2006): An ancient plague, the black death. — In: SHERMANN I.W. (ed.), *The power of Plagues*, ASM Press, Washington, USA, ISBN: 1555813569: 67-87.

SMITH M.D. (1996): Plague. — In: COOK G.C. (ed.), *Manson's Tropical Diseases*, WB Saunders Company Ltd: London, Philadelphia, Toronto, Sydney, Tokyo: 917-924.

STENSETH N.C., ATSHABAR B.B., BEGON M., BELMAIN S.R., BERTHERAT E., CARNIEL E., GAGE K.L., LEIRS H. & L. RAHALISON (2008): Plague: Past, present, and future. — *PLoS Medicine* **5** (1): e3, 9-13.

TITBALL R.W., HILL J., LAWTON D.G. & K.A. BROWN (2003): *Yersinia pestis* and plague. — *Biochem. Soc. Transact.* **31** (1): 104-107.

TOMASO H., REISINGER E.C., AL DAHOUK S., FRANGOLUDIS D., RAKIN A., LANDT O. & H. NEUBAUER (2003): Rapid detection of *Yersinia pestis* with multiplex real-time PCR assays using fluorescent hybridisation probes. — *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **38** (2): 117-126.

TOMASO H., THULLIER P., SEIBOLD E., GUGIELMO V., BUCKENDAHL A., RAHALISON L., NEUBAUER H., SCHOLZ H.C. & W.D. SPLETTSTÖSSER (2007): Comparison of hand-held test kits, immunofluorescence microscopy, enzyme-linked immunosorbent assay, and flow cytometric analysis for rapid presumptive identification of *Yersinia pestis*. — *J. Clin. Microbiol.* **45** (10): 3404-3407.

TOMASO H., JACOB D., EICKHOFF M., SCHOLZ H.C., AL DAHOUK S., KATTAR M.M., REISCHL U., PLICKA H., OLSEN J.S., NIKKARI S., MATERO P., BEURET C., CIAMMARUCONI A., LISTA F., GALA J.L., BROLL H., APPEL B., SELLEK CANO R.E., YBARRA de VILLAVICENCIO Mdel C., BROEKHUISEN M., INDRA A., PETERSEN R. & H. NEUBAUER (2008): Preliminary validation of real-time PCR assays for the identification of *Yersinia pestis*. — *Clin. Chem. Lab. Med.* **46**:(9): 1239-1244.

WAGNER D.M., RUNBERG J., VOGLER A.J., LEE J., DRIEBE L.B., PRICE L.B., ENGETHALER D.M., FRICKE W.F., RAVEL J. & P. KEIM (2010): No resistance plasmid in *Yersinia pestis*, North America. — *Emerg. Infect. Dis.* **16** (5): 885-887.

WILDER A.P., EISEN R.J., BEARDEN S.W., MONTENIERI J.A., GAGE K.L. & M.F. ANTOLIN (2008): *Oropsylla hirsuta* (Siphonaptera: Ceratophyllidae) can support plague epizootics in black-tailed prairie dogs (*Cynomys ludovicianus*) by early-phase transmission of *Yersinia pestis*. — *Vector-Borne Zoonotic Dis.* **8** (3): 359-367.

WILLIAMS J.E., HARRISON D.N., QUAN T.J., MULLINS J.L., BARNES A.M. & D.C. CAVANAUGH (1978): Atypical plague bacilli isolated from rodents, fleas, and man. — *Am. J. Public Health* **68** (3): 262-264.

WILLIAMSON E.D., ELEY S.M., STAGG A.J., GREEN M., RUSSELL P. & R.W. TITBALL (2000): A single dose sub-unit vaccine protects against pneumonic plague. — *Vaccine* **19** (4-5): 566-571.

WILLIAMSON E.D., ELEY S.M., STAGG A.J., GREEN M., RUSSELL P. & R.W. TITBALL (1997): A sub-unit vaccine elicits IgG in serum, spleen cell cultures and bronchial washings and protects immunized animals against pneumonic plague. — *Vaccine* **15** (10): 1079-1084.

WONG J.D., BARASH J.R., SANDFORT R.F. & J.M. JANDA (2000): Susceptibilities of *Yersinia pestis* strains to 12 antimicrobial agents. — *Antimicrob. Agents Chemother.* **44** (7): 1995-1996.

WORSHAM P.L., MCGOVERN T.W., VIETRI N.J. & A.M. FRIEDLANDER (2007): Plague. — In: DEMBEK Z.F. (Ed.), *Medical Aspects of Biological Warfare*. Department of Defense, Office of The Surgeon General, US Army, Borden Institute, Washington, 91-119.

ZIETZ B.P. & H. DUNKELBERG (2004): The history of the plague and the research on the causative agent *Yersinia pestis*. — *Int. J. Hyg. Environ. Health.* **207**: 165-178.

ZHOU D., TONG Z., SONG Y., HAN Y., PEI D., PANG X., ZHAI J., LI M., CUI B., QI Z., JIN L., DAI R., DU Z., WANG J., GUO Z., WANG J., HUANG P. & R. YANG (2004): Genetics of metabolic variation between *Yersinia pestis* biovars and the proposal of a new biovar, microtus. — *J. Bacteriol.* **186** (15): 5147-5152.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Martin PFEFFER
 Institut für Tierhygiene und
 Öffentliches Veterinärwesen
 Zentrum für Veterinary Public Health
 Veterinärmedizinische Fakultät
 Universität Leipzig
 An den Tierklinken 1
 D-04103 Leipzig
 E-Mail: pfeffer@vetmed.uni-leipzig.de